



## Влияние метопролола и бисопролола на течение экспериментальной бронхиальной астмы

П.А. Ворончихин<sup>1</sup>, М.А. Сырцова<sup>1</sup>, С.В. Талантов<sup>2</sup>, И.Л. Ерохина<sup>3</sup>,  
Д.Э. Коржевский<sup>4</sup>, Е.Г. Сухорукова<sup>4</sup>, С.В. Оковитый<sup>1</sup>, А.В. Куликов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ГБОУ ВПО СПХФА, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> – ФГК ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. Кирова», Санкт-Петербург

<sup>3</sup> – ФГБУ науки «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург

<sup>4</sup> – ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Контактная информация: Павел Алексеевич Ворончихин, [pavalexvor@mail.ru](mailto:pavalexvor@mail.ru)

В работе представлены результаты влияния  $\beta$ -адреноблокаторов в монотерапии или в комбинации с базисной противовоспалительной терапией на течение экспериментальной бронхиальной астмы у крыс. Изучены морфологические изменения в легких, выявлено снижение количеств  $\beta$ -адренорецепторов в легких под действием базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы. Было обнаружено, что селективные  $\beta$ -адреноблокаторы у животных с экспериментальной бронхиальной астмой при ингаляционном или пероральном введении не увеличивают выраженность воспалительных изменений в бронхо-легочном древе. На фоне стандартной терапии бронхиальной астмы при дополнительном использовании  $\beta$ -адреноблокаторов плотность  $\beta$ -адренорецепторов не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к повышению. Представляется перспективным дальнейшее изучение возможности использования, эффективности и безопасности комбинированного применения  $\beta$ -адреноблокаторов со средствами базисной терапии бронхиальной астмы как у больных с бронхиальной астмой, так и у пациентов с сочетанной кардио-пульмонарной патологией.

**Ключевые слова:** экспериментальная бронхиальная астма, крысы,  $\beta$ -адреноблокаторы, метопролол, бисопролол.

### Введение

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются наиболее распространенными заболеваниями дыхательных путей, сопровождающимися обратимой или необратимой бронхообструкцией. По данным *Global initiative for Asthma* (GINA, 2011), количество больных БА в мире составляет 300 млн чел., при этом

количество ежегодно регистрируемых смертельных исходов составляет примерно 250000 чел., причем основная часть пациентов — дети [19].

$\beta$ 2-Адреномиметики ( $\beta$ 2-АМ) широко используют как в качестве эффективных средств купирования приступов бронхоспазма, так и в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК) при проведении базисной терапии БА [5].

Наряду с бронхолитическим действием, эта группа препаратов повышает мукоцилиарный клиренс в дыхательных путях, снижает проницаемость эндотелия сосудов и уменьшает скорость высвобождения гистамина из тучных клеток [4, 6]. Однако частое применение короткодействующих  $\beta_2$ -АМ или длительная комбинированная терапия с применением  $\beta_2$ -АМ длительного действия может приводить к снижению ее эффективности вследствие развития десенситизации  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР) [4, 5, 6, 22]. С этим процессом также связывают появление гиперреактивности дыхательных путей, что увеличивает вероятность обострения заболевания у пациентов [9, 14, 21]. Для предотвращения или преодоления десенситизации  $\beta$ -АР в практике зачастую повышают дозы ИГК, что увеличивает риск развития системных побочных эффектов. Кроме того, необходимо отметить, что у 5-15% пациентов применение ИГК не оказывает должного эффекта в результате генетической мутации рецепторов, их десенситизации и повышения активности внутриклеточных ферментов.

Интересным подходом к предотвращению десенситизации  $\beta$ -АР является ингаляционное применение низких доз антагонистов  $\beta$ -АР при проведении базисной терапии БА. Предполагается, что их введение в терапию может уменьшать воздействие на рецепторы повышенной концентрации  $\beta_2$ -агонистов и продуктов их метаболизма, что может позволить лучше контролировать течение заболевания.

В настоящее время опубликовано несколько работ, посвященных этому вопросу. На модели экспериментальной БА установлено, что введение  $\beta$ -АБ в течение 30 дней увеличивает ОФВ<sub>1</sub>, снижает

уровни цитокинов, IgE, количество эозинофилов в бронхо-легочном смыве, а также активность бокаловидных клеток [7, 12, 15, 16]. Однако пока не получено данных о влиянии длительного применения  $\beta$ -АБ на плотность  $\beta$ -АР в дыхательных путях, выраженность инфильтрации стенки бронхов эозинофилами, количество тучных клеток и выраженность воспалительных изменений в легких.

**Целью** настоящей работы стало установление влияния селективных  $\beta_1$ -АБ (метопролол, бисопролол) при различных путях введения на течение БА у крыс с использованием модифицированной овальбуминовой модели БА.

### Материалы и методы

Эксперимент проводился в течение 60 дней на аутбредных крысах-самцах ( $n=35$ ) массой 260-290 г, полученных из питомника РАМН «Рапполово». Содержание животных осуществлялось в условиях вивария СПХФА, на стандартном рационе при свободном доступе к воде, 12-час световом режиме, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (прил. к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977). Все манипуляции, проводимые на животных, были рассмотрены и одобрены этическим комитетом.

Для моделирования бронхиальной астмы у крыс использовалась овальбуминовая модель [10, 18], модифицированная путем замены адъюванта (убитая культура *Bordetella pertussis*) на препарат «Бронхо-Мунал» [1]. Схема эксперимента представлена в табл. 1.

Первые 30 дней у животных моделировали БА с помощью подкожных инъекций овальбумина (*Grade V, Sigma*, США) в дозе 1 мг/кг, который предварительно адсорбировали на геле алюминия гидрок-

Схема проведения эксперимента

Группа	1-й, 7-й дни	15-60 дни	31-60 дни	
			β-АБ	Базисная терапия (ингаляции сальбутамола и будесонида)
К	—	—	Эквивалентное количество физиологического раствора	
1	ОВА+БМ	ОВА	—	—
2	ОВА+БМ	ОВА	Бисопролол	—
3	ОВА+БМ	ОВА	Метопролол	—
4	ОВА+БМ	ОВА	—	+
5	ОВА+БМ	ОВА	Бисопролол	+
6	ОВА+БМ	ОВА	Метопролол	+

Примечание: ОВА – овальбумин, БМ – препарат «Бронхо-мунал».

сида (*Sigma*, США) 1:100, и внутрибрюшинных инъекций препарата «Бронхо-Мунал» (БМ) в дозе 2,5 мг/кг на 1-й и 7-й дни. Контрольным животным вводилось эквивалентное количество физ. раствора. Начиная с 15-го дня, в последующие 45 дней каждые 3 дня проводили ингаляции 5% раствором овальбумина в течение 15 мин с помощью небулайзера «F1000» (*Flaem*, Италия), со скоростью потока 0,25 мл/мин. На 31-й день опытных животных разделили на 6 групп, по 5 в каждой. Группу 1 составили животные с моделированной БА, которые вместо базисной терапии получали физ. раствор. Группам 2 и 5 перорально вводился бисопролол (5 мг/кг), группам 3 и 6 ингаляционно вводился метопролол (1 мг/мл). Группам 4, 5 и 6 проводили стандартное лечение ингаляционным глюкокортикоидом будесонидом 2 мл 0,05% раствора (Пульмикорт, *Astra-Zeneca*, Швеция) и β-адреностимулятором сальбутамолом 2,5 мл 0,1% раствора (Сальгим, ЗАО Пульмомед, Россия) (табл. 1). Селективные β-АБ были выбраны ввиду их низкого бронхоконстрикторного потенциала. На

60-й день производили взятие материала (кровь, ткань легких) с его последующей фиксацией, согласно рекомендациям [2].

Исследование периферической крови проводили на гематологическом анализаторе «*Abacus Junior Vet*» (*Diatron*, Австрия).

Морфологическое исследование легких включало подсчет эозинофилов, тучных клеток, определения объема муцина в просвете бронхов. Для обнаружения тучных клеток использовали толуидиновый синий. Краситель наносили на предварительно депарафинированные срезы и оставляли на 3-5 мин. Тучные клетки при этом окрашивались в темно-синий цвет. Анализ проводили по 5-ти областям при объективе х40 в перибронхиальной, периваскулярной и лимфоидной ткани.

Эозинофилы выявляли водным 0,1% раствором эозина в течение 3-5 мин, который окрашивает эти клетки в малиновый цвет. Анализ проводили по 5-ти областям при объективе х100.

Оценку активности бокаловидных клеток осуществляли, определяя объем муцина в просвете бронхов. Муцин вы-

являли с помощью альцианового синего, окрашивающего кислые гликопротеиды в ярко-синий цвет. Подсчет клеток и площади занимаемой слизи в бронхах (в %) вели с помощью программы *ImageJ 1.41o* (*Wayne Rasband National Institutes of Health, USA*).

Плотность  $\beta$ -АР после моделирования БА и последующей фармакотерапии оценивали на 56-й день эксперимента с помощью сцинтиграфии с использованием мета-[ $^{123}$ ]-бензилгуанидина (МИБГ). По химическому строению он сходен с адреналином и норадреналином, конкурируя с ними за связывание с рецепторами. В нашем эксперименте мы исследовали состояние симпатической нервной системы легких крыс. Препарат вводили в объеме 0,2 мл в хвостовую вену животного. Оценку накопления проводили через 20 мин и 2 ч после инъекции или до накопления 300000 импульсов. Наибольшее накопление препарата было зафиксировано в щитовидной железе, легких, сердце, печени, селезенке и мочевом пузыре.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы *Biostat*

4.03 с использованием U-критерия Манна-Уитни.

### Результаты исследований

Анализ периферической крови у животных с моделированной БА показал, что развитие патологического процесса сопровождается выраженным лейкоцитозом, лимфоцитозом, эозино- и нейтрофилией (табл. 2). Введение крысам с БА бисопролола перорально вызывало снижение количества эозинофилов и увеличение числа нейтрофилов в крови, при этом количество лимфоцитов не уменьшалось по сравнению с БА. Ингаляции метопролола животным с патологией вызывали снижение количества всех типов лейкоцитов в крови. Проведение базисной терапии (БТ), введение бисопролола, комбинации БТ и бисопролола не уменьшали количества лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов. Введение же ингаляционной формы метопролола достоверно уменьшало количество лейкоцитов и лимфоцитов. Количество эозинофилов было минимальным в группах, получавших  $\beta$ -адреноблокаторы.

Таблица 2

Некоторые показатели периферической крови экспериментальных животных

Группа	Лейкоциты, $10^9/л$	Лимфоциты, $10^9/л$	Эозинофилы, $10^9/л$	Нейтрофилы, $10^9/л$
К	6,7 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,03	2,2 $\pm$ 0,17
1	14,9 $\pm$ 2,3*	9,5 $\pm$ 0,3*	2,0 $\pm$ 0,05*	3,4 $\pm$ 0,11*
2	17,0 $\pm$ 0,8*	11,1 $\pm$ 0,35**	1,4 $\pm$ 0,1*	5,1 $\pm$ 0,6**
3	16,2 $\pm$ 0,25*	11,9 $\pm$ 0,7**	0,2 $\pm$ 0,07*	4,1 $\pm$ 0,17**
4	9,1 $\pm$ 0,6**	6 $\pm$ 0,3**	0,25 $\pm$ 0,05*	2,9 $\pm$ 0,15**
5	17,3 $\pm$ 1,9*	9,5 $\pm$ 0,3**	0,5 $\pm$ 0,03**	7,3 $\pm$ 0,4**
6	11,4 $\pm$ 0,6**	6,2 $\pm$ 0,5**	0,25 $\pm$ 0,06*	5,0 $\pm$ 0,3**

*Примечание:* указаны средние значения  $\pm$  SEM.

К — контрольная (позитивная) группа; 1 — группа с БА (негативный контроль); 2 — группа с БА, подвергнутая терапии будесонидом и сальбутамолом; 3 — группа с БА, терапия бисопрололом; 4 — группа с БА, терапия метопрололом; 5 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с бисопрололом; 6 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с метопрололом.

\* —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений контрольной группы;

\*\* —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений группы с моделированной БА.

Морфологическое исследование тканей легкого показало, что при экспериментальной БА увеличивается количество тучных клеток во всех изучаемых областях. Под воздействием фармакотерапии количество тучных клеток резко уменьшалось (табл. 3). В крупных бронхах, подслизистой лимфоидной ткани и периваскулярном пространстве стати-

стически значимое снижение количества клеток наблюдалось в группах, получавших стандартное лечение и комбинацию с  $\beta$ -АБ, причем при использовании  $\beta$ -АБ в ингаляционной форме оно было наиболее выражено. В малых бронхах наименьшее количество тучных клеток обнаружено в группах, получавших комбинированную терапию с  $\beta$ -АБ.

Таблица 3

Количество тучных клеток в некоторых областях легких

Группа	Крупные бронхи	Мелкие бронхи	Лимфоидная ткань	Периваскулярное пространство
К	4,80±0,4	2,30±0,2	3,00±0,2	3,00±0,6
1	8,00±1,0*	3,70±0,3*	5,50±0,3*	7,60±1,5*
2	1,90±0,2**	2,50±0,2*	2,20±0,3**	3,80±0,5#
3	3,90±0,6#	3,30±0,2*	4,30±0,5**	1,80±0,3**
4	2,30±0,5**	2,90±0,1**	2,00±0,3**	1,30±0,2**
5	1,30±0,2**	1,80±0,2*	1,40±0,3**	1,90±0,2**
6	0,30±0,1**	1,80±0,1**	1,40±0,4**	1,50±0,3**

Примечание: указаны средние значения  $\pm$  SEM.

К — контрольная (позитивная) группа; 1 — группа с БА (негативный контроль); 2 — группа с БА, подвергнутая терапии будесонидом и сальбутамолом; 3 — группа с БА, терапия бисопрололом; 4 — группа с БА, терапия метопрололом; 5 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с бисопрололом; 6 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с метопрололом.

\* —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений контрольной группы;

# —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений группы с моделированной БА.

При моделировании БА количество эозинофилов в тканях легких значительно повышалось (табл. 4), что отражает развитие аллергического воспаления в органе. Под действием всех вариантов терапии происходило резкое снижение

инфильтрации тканей эозинофилами во всех областях, однако не было найдено достоверных отличий между 2-6 группами по числу эозинофилов, инфильтрирующих перибронхиальное пространство.

Количество эозинофилов в некоторых областях легких

Группа	Перибронхиальное пространство	Лимфоидная ткань	Периваскулярное пространство
К	2,5±0,5	0,6±0,2	0
1	41±3,0*	34±1,4*	63,5±0,9*
2	11,5±1,0*#	7±1,1*#	9,5±0,3*#
3	10,0±1,0*#	13,2±1,4*#	14,1±1,8*#
4	10±0,3*#	0,5±0,2#	13,0±0,7*#
5	11,0±1,5*#	9,2±1,0*#	8,1±0,5*#
6	10±1,5*#	9,6±0,7*#	7,2±0,6*#

*Примечание:* указаны средние значения ± SEM.

К — контрольная (позитивная) группа; 1 — группа с БА (негативный контроль); 2 — группа с БА, подвергнутая терапии будесонидом и салбутамолом; 3 — группа с БА, терапия бисопрололом; 4 — группа с БА, терапия метопрололом; 5 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с бисопрололом; 6 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с метопрололом.

\* —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений контрольной группы;

# —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений группы с моделированной БА.

Оценка муцин-продуцирующей активности бокаловидных клеток показала, что при моделировании БА возрастает количество слизи в просвете бронхов. Под воздействием БТ происходило достоверное снижение ее секреции (табл.

5), а при использовании  $\beta$ -АБ максимальное уменьшение секреции наблюдалось в группах с ингаляционным введением метопролола как в режиме монотерапии, так и при комбинировании с БТ.

Таблица 5

Содержание муцина в просвете бронхов

Группа	Продукция слизи, % от площади поверхности перибронхиального пространства
К	1,0±0,5
1	79,0±6,0*
2	68,0±3,0*
3	38,0±3,0*#
4	12,8±1,5*#
5	20,0±2,0*#
6	1,4±0,5#

*Примечание:* указаны средние значения ± SEM.

К — контрольная (позитивная) группа; 1 — группа с БА (негативный контроль); 2 — группа с БА, подвергнутая терапии будесонидом и салбутамолом; 3 — группа с БА, терапия бисопрололом; 4 — группа с БА, терапия метопрололом; 5 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с бисопрололом; 6 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с метопрололом.

\* —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений контрольной группы;

# —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений группы с моделированной БА.

Сцинтиграфическое исследование плотности  $\beta$ -адренорецепторов показало, что при моделировании БА происходит снижение плотности  $\beta$ -АР рецепторов, которое не предотвращается использованием препаратов БТ (табл. 6). Под воздействием  $\beta$ -АБ в монотерапии количество регистрируемых импульсов было заметно снижено по сравнению с

животными, получавшими только препараты БТ, что обусловлено оккупацией рецепторов  $\beta$ -АБ, в результате которой радиофармацевтический препарат не может связываться с рецепторами. При добавлении же биспролола или метопролола к базисной терапии количество рецепторов возрастало до контрольных значений.

Таблица 6

Результаты исследования количества  $\beta$ -АР в легких

Группа	Количество импульсов
К	1445,0±129,0
1	1070,0±50,0*
2	973,7±145,5*
3	686,0±6,0**
4	732,5±139,5**
5	1656,0±241,4#
6	1668,0±239,0#

*Примечание:* указаны средние значения  $\pm$  SEM.

К — контрольная (позитивная) группа; 1 — группа с БА (негативный контроль); 2 — группа с БА, подвергнутая терапии будесонидом и сальбутамолом; 3 — группа с БА, терапия биспрололом; 4 — группа с БА, терапия метопрололом; 5 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с биспрололом; 6 — группа с БА, лечение аналогичное группе 2 в сочетании с метопрололом.

\* —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений контрольной группы;

# —  $p < 0,05$  достоверно значимое отличие от значений группы с моделированной БА.

### Обсуждение результатов

Для неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) способность вызвать бронхоспазм традиционно считается одним из противопоказаний для применения этих препаратов у лиц с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем [8, 25]. Селективные  $\beta$ -АБ могут быть использованы у пациентов с сочетанной бронхо-легочной патологией при условии надлежащего врачебного наблюдения. Так, биспролол и метопролол селективно блокируют  $\beta_1$ -адренорецепторы, причем селективность в отношении  $\beta_1/\beta_2$ -АР у биспролола выше (1:75), чем у метопролола (1:20) [3, 17]. Однако вопрос безопасности приме-

нения  $\beta$ -АБ у пациентов с БА нуждается в дальнейшем экспериментальном и клиническом изучении.

В нашем исследовании формирование экспериментальной БА у животных сопровождалось выраженным лейкоцитозом и эозинофилией в периферической крови, повышением количества эозинофилов в бронхах, в периваскулярном пространстве и лимфоидной ткани, гиперплазией тучных клеток во всех областях, а также повышением продукции слизи в малых бронхах. Сходные экспериментальные данные были получены другими исследователями при моделировании БА с помощью овальбумина в отношении повышенного количества эозинофилов в

бронхо-легочном смыве и гиперпродукции слизи [10, 13, 23, 24]. Кроме того, при овальбуминовой БА с помощью скинтиграфии с 3-[I<sup>125</sup>]-цианпиндололом и иммунофлуоресцентным исследованием тканей наблюдали снижение плотности  $\beta$ -АР в тканях легкого [7, 12].

Работами Nguyen L.P. и соавт. установлено, что введение селективного  $\beta$ 2-АБ 3-изопропиламино-1-7-метил-4-инданил-оксибутан-2-ола (ICI) или/и неселективного надолола животным с экспериментальной БА приводит к снижению количества клеток воспаления в бронхо-легочном смыве, подавлению производства муцина бокаловидными клетками, падению количества тучных клеток в тканях легкого, без сопутствующего увеличения количества  $\beta$ -АР. Кроме того, надолол снижал уровень интерлейкинов (ИЛ-13, ИЛ-10, ИЛ-5) [16, 19]. В другой работе, у животных с БА карведилол и надолол не увеличивали количество клеток воспаления в просвете бронхов, но, в то же время, повышали количество  $\beta$ -АР по сравнению с животными с БА и с животными, получавшими салбутамол [12].

Согласно полученным нами результатам, при монотерапии БА как метопрололом, так и биспрололом уменьшается выраженность воспаления в дыхательных путях, снижается их клеточная инфильтрация, однако увеличения плотности  $\beta$ -АР рецепторов не происходит, что, возможно, обусловлено конкуренцией между МИБГ и  $\beta$ -АБ, остающимся в исследуемых тканях [11, 20].

Первые исследования по совместному применению  $\beta$ -АБ (надолол) и глюкокортикоидного препарата (дексаметазон) показали, что надолол обладает аддитивным эффектом по отношению к дексаметазону, уменьшая при экспериментальной БА инфильтрацию бронхов эозинофилами,

снижая уровни цитокинов и продукцию муцина. При этом было показано, что эффект комбинации средних доз глюкокортикоида и БАБ равен эффекту высоких доз той же комбинации [16].

В нашем исследовании комбинация стандартной терапии БА с  $\beta$ -АБ, действительно, дала больший противовоспалительный эффект, чем стандартное лечение или монотерапия биспрололом или метопрололом. При этом наблюдалось повышение плотности  $\beta$ -АР, в отличие от групп с терапией только антагонистами рецепторов или базисной терапии БА. Очевидно, этот эффект обусловлен снижением времени оккупации  $\beta$ -АР симпатомиметиком и неактивными продуктами его метаболизма за счет постоянного конкурентного взаимодействия с  $\beta$ -АБ. Эффект не зависел от пути введения  $\beta$ -АБ, что позволяет рассматривать ингаляционный путь введения таких препаратов как предпочтительный, минимизирующий возможные риски системного введения препарата.

### Выводы

На основании полученных результатов можно заключить, что селективные  $\beta$ -АБ у животных с экспериментальной БА при ингаляционном или пероральном введении не увеличивают выраженность воспалительных изменений в бронхо-легочном дереве. На фоне стандартной терапии БА, при дополнительном использовании  $\beta$ -АБ, плотность  $\beta$ -АР не только не уменьшается, но и имеет тенденцию к повышению. Таким образом, представляется перспективным дальнейшее изучение возможности применения, эффективности и безопасности комбинированного применения  $\beta$ -АБ со средствами базисной терапии БА — как у больных с БА, так и у пациентов с сочетанной кардиопульмонарной патологией.

## Список литературы

1. **Ворончихин П.А.** Модифицированная модель бронхиальной астмы у аутбредных крыс / Сб. науч. тр. по материалам II всероссийской науч. конф. «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» // Медицинский академический журнал. 2012. Приложение. С. 114-116.
2. **Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Отеллин В.А.** Применение обезвоживающих фиксаторов, содержащих соли цинка, в нейростологических исследованиях // Морфология. 2006. Т. 129. № 1. С. 85-86.
3. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Документ о соглашении экспертов по блокаторам  $\beta$ -адренергических рецепторов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 1. С. 99-124.
4. **Barnes P.J.** Beta-adrenoceptors on smooth muscle, nerves and inflammatory cells // Life Sci. 1993. Vol. 52. № 26. P. 2101-2109.
5. **Barnes P.J.** Scientific rationale for combination inhalers with a long-acting  $\beta$ 2-agonists and corticosteroids // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. P. 182-191.
6. **Broadley K.J.** Beta-adrenoreceptor responses of the airways: for better or worse // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 533. № 13. P. 15-27.
7. **Callaerts-Vegh Z., Evans K.L.J., Dudekula N., et al.** Effects of acute and chronic administration of  $\beta$ -adrenoreceptors ligands on airway function in a murine model of asthma // PNAS. 2004. Vol. 101. № 14. P. 4949-4953.
8. **Dunn T.L., Gerber M.J., Shen A.S., et al.** The effect of topical ophthalmic instillation of timolol and betaxolol on lung function in asthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis. 1986. Vol. 133. № 2. P. 264-268.
9. **Haney S., Hancox R.J.** Tolerance to bronchodilation during treatment with long-acting beta-agonists, a randomised controlled trial // Respir. Res. 2005. Vol. 6. P. 107.
10. **Kamachi A., M. Munakata, Y. Nishimura, et al.** Enhance of goblet cell hyperplasia and airway hyperresponsiveness by salbutamol in a rat model of atopic asthma // Thorax. 2001. Vol. 56. P. 19-24.
11. **Khafagi F.A., Shapiro B., Fig L.M., et al.** Labetalol reduces iodine-131-MIBG uptake by pheochromocytoma and normal tissues // J. Nucl. Med. 1989. Vol. 30. P. 481-489.
12. **Lin R., Peng H., Nguyen L.P., et al.** Changes in  $\beta$ 2-adrenoreceptor and other signaling proteins produced by chronic administration of « $\beta$ -blockers» in a murine asthma model // Pulmonary Pharmacology and therapeutics. 2008. Vol. 21. P. 115-127.
13. **Masuda T., Tanaka H., Komai M., et al.** Mast cells play a partial role in allergen-induced subepithelial fibrosis in a murine model of allergic asthma // Clin. Exp. Allergy. 2003. Vol. 33. № 5. P. 705-713.
14. **Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R., et al.** The salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol // Chest. 2006. Vol. 129. № 1. P. 15-26.
15. **Nguyen L.P., Omoluabi O., Parra S.** Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model // Am. J. Respir. Cell and Mol. Biol. 2008. Vol. 65. P. 256-261.

16. *Nguyen L.P., Singh B., Okulate A.A., et al.* Complementary anti-inflammatory effects of a  $\beta$ -blocker and a corticosteroid in an asthma model // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2012. Vol. 2. № 385. P. 203-210.
17. *Reiter M.J.* Cardiovascular drug class specificity:  $\beta$ -blockers // *Progress in Cardiovas. Dis.* 2004. Vol. 47. № 1. P. 11-33.
18. *Salmon M., Walsh D.A., Koto H.* Repeated allergen exposure of sensitized Brown — Norway rats induces airway cell DNA synthesis and remodeling // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14. P. 633-641.
19. *Singh B.N., Whitlock R.M., Comber R.H., et al.* Effects of cardioselective beta adrenoreceptor blockade on specific airways resistance in normal subjects and in patients with bronchial asthma // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976. Vol. 19. P. 493-501.
20. *Solanki K.K., Bomanji J., Moyes J., et al.* A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG) // *Nucl. Med. Commun.* 1992. V. 13. P. 513-521.
21. *Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P., Horwitz R.I., Habbick B., et al.* The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma // *The new England Journal of medicine.* — 1992. Vol. 326. № 8. P. 501-506.
22. *Taylor D.R., Town G.I., Herbison G.P., et al.* Asthma control during long-term treatment with regular inhaled salbutamol and salmeterol // *Thorax.* 1998. Vol. 53. № 9. P. 744-752.
23. *Tohda Y., Muraki M., Kubo H., et al.* Role of chemical mediators in airway hyperresponsiveness in an asthmatic model // *Respiration.* 2001. V. 68. № 1. P. 73-77.
24. *Tsuchiya T., Nishimura Y., Nishiura T., et al.* Airway remodeling of murine chronic antigen exposure model // *J. Asthma.* 2003. Vol. 40. № 8. P. 935-944.
25. *Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 disease and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet.* 2012. Vol. 380. P. 9859.

## Effect of metoprolol and bisoprolol on the course of experimental bronchial asthma

P.A. Voronchikhin, M.A. Syrtcova, S.V. Talantov, I.L. Erokhina,  
D.E. Korzhevskiy, E.G. Sukhorukova, S.V. Okovitiy, A.V. Kulikov

In this article were shown the results of mono- and combination therapy with antiinflammatory  $\beta$ -blockers in rats with experimental bronchial asthma. It is observed, morphological changes in the lungs, revealed changes in the density of  $\beta$ -adrenergic receptors by the action of basis antiinflammatory therapy. It was found that the selective  $\beta$ -blockers in animals with experimental asthma, inhalation or oral administration does not increase the severity of inflammatory change equations in the broncho-pulmonary tree. On top of basis therapy of bronchial asthma, with the additional use of  $\beta$ -adrenoblockers density of  $\beta$ -adrenergic receptors does not decrease, but also has a tendency to increase. Thus, it seems perspective to further researching the possibility of application, efficacy and safety of combined use of  $\beta$ -adrenoblockers with basic treatment of asthma, in patients with asthma and in patients with combined cardio-pulmonary pathology.

*Key words:* experimental bronchial asthma, rats,  $\beta$ -adrenoblockers, metoprolol, bisoprolol.